

Analgesic antiinflammatory external prepn. - contg. non-steroid analgesic anti-inflammatory, and base of hydrophilic polymer, sucrose fatty acid ester, etc.

Patent Number : JP01250313

International patents classification : A61K-009/06 A61K-047/00 A61K-047/10 A61K-047/14

• Abstract :

JP1250313 A External prepn. for analgesic antiinflammatory, contg. (1) medicinal component of non-steroid analgesic antiinflammatory, and (2) base of hydrophilic polymer, sucrose fatty acid ester, polybasic alcohol, dicarboxylic acid ester, pH controller and water.
 Pref. the non-steroid analgesic antiinflammatory is indomethacin, ketoprofen, or sprofen (2-(4-(2-thienylcarbonyl)phenyl) propionic acid). Hydrophilic polymer is carboxyvinyl polymer e.g. Carbopol (RTM) 934. Polybasic alcohol is propylene or 1,3-butyleneglycol. Dicarboxylic acid ester is diethylsuccinate or zipate. PH controller is sodium hydrochloride, potassium hydrochloride arginine, triethanol or diisopropanomine. Prepn. contains 0.1-5 wt.% of non-steroid analgesic antiinflammatory; 0.1-2 wt.% of hydrophilic polymer; 0.5-8 wt.% of sucrose fatty acid ester; 1-10 wt.% of polybasic alcohol; 5-20 wt.% of dicarboxylic acid ester; 0.05-3 wt.% of pH controller and 65-85 wt.% of water.
 USE/ADVANTAGE - For improvement of bioavailability of non-steroid. (Dwg.0/0)

• Publication data :

Patent Family : JP01250313 A 19891005 DW1989-46 5p *
 JP2618256 B2 19970611 DW1997-28 A61K-009/06 8p FD:
 Previous Publ. JP1250313 AP: 1988JP-0080019 19880331
Priority n° : 1988JP-0080019 19880331
Covered countries : 1
Publications count : 2

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (POKK) POLA CHEM IND INC
 (TAIY-) TAIYO YAKUHIN KOGYO KK

• Accession codes :

Accession N° : 1989-336076 [46]
Sec. Acc. n° CPl : C1989-149059

• Derwent codes :

Manual code : CPl: A12-V01 B04-C03B
 B06-D01 B07-B01 B10-A17 B10-C04B
 B10-E04C B10-G02 B12-D01 B12-D07
 B12-M02F
Derwent Classes : A96 B05 B07
Compound Numbers : R02044-M R00076-
 M R00137-M R00831-M R01706-M
 R01678-M R01661-M R00743-M R00921-
 M R06840-M R03908-M R04046-M
 R04447-M 8946-23901-M

• Update codes :

Basic update code :1989-46
Equiv. update code :1997-28

THIS PAGE BLANK (USPTO)

XP-002211981

AN - 1989-336076 [25]

A - [001] 014 034 04- 074 075 076 135 137 27& 316 398 52& 525 532 533 535
57- 645

AP - JP19880080019 19880331 JP19880080019 19880331; [Previous Publ.
J01250313]

CPY - POKK

- TAIY-N

DC - A96 B05 B07

DR - 0076-U 0137-U 0743-U 0831-U 0921-U 1661-U 1678-U 1706-U 1740-U 2044-U

FS - CPI

IC - A61K9/06 ; A61K47/00 ; A61K47/10 ; A61K47/14

KS - 0231 0411 1235 2318 2509 2766 3250

MC - A12-V01 B04-C03B B06-D01 B07-B01 B10-A17 B10-C04B B10-E04C B10-G02
B12-D01 B12-D07 B12-M02F

M1 - [03] H4 H402 H482 H5 H589 H8 M280 M312 M323 M332 M342 M383 M393 M423
M431 M510 M520 M530 M540 M620 M782 M903 M904 M910 V0 V743; R02044-M;
1704-X 1724-X 1711-X 1714-X 8929-0 1327-U 0502-U

- [10] H7 H714 H721 J0 J011 J1 J171 M210 M212 M262 M281 M320 M423 M431
M510 M520 M530 M540 M782 M903 Q606 V742; 1704-X 1724-X 1711-X 1714-X
8929-0 1327-U 0502-U

M2 - [01] D014 D022 D601 G013 G100 H2 H211 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0 J012
J1 J171 J3 J331 M210 M211 M240 M272 M281 M311 M321 M342 M372 M391 M412
M431 M511 M520 M531 M540 M782 M903 M904 M910 P411 P420; R00076-M;
1704-X 1724-X 1711-X 1714-X 8929-0 1327-U 0502-U

- [02] H4 H402 H482 H8 M280 M313 M314 M321 M331 M342 M383 M391 M416 M431
M620 M782 M903 M904 M910; R00137-M R00831-M; 1704-X 1724-X 1711-X
1714-X 8929-0 1327-U 0502-U

- [04] A111 A940 C017 C100 C730 C801 C803 C804 C805 C806 C807 M411 M431
M782 M903 M904 M910 Q503; R01706-M; 1704-X 1724-X 1711-X 1714-X 8929-0
1327-U 0502-U

- [05] A119 A940 C017 C100 C730 C801 C803 C804 C805 C806 C807 M411 M431
M782 M903 M904 M910 Q503; R01678-M; 1704-X 1724-X 1711-X 1714-X 8929-0
1327-U 0502-U

- [06] H1 H100 H181 J0 J011 J1 J171 K0 L2 L250 M280 M314 M321 M332 M343
M349 M381 M391 M416 M431 M620 M782 M903 M904 M910 Q503; R01661-M;
1704-X 1724-X 1711-X 1714-X 8929-0 1327-U 0502-U

- [07] H1 H102 H103 H181 H4 H402 H403 H482 H483 H8 M280 M312 M313 M322
M323 M331 M332 M342 M383 M392 M393 M416 M431 M620 M782 M903 M904 M910
Q503; R00743-M R00921-M; 1704-X 1724-X 1711-X 1714-X 8929-0 1327-U
0502-U

- [08] F012 F211 G013 G100 J0 J011 J1 J171 J5 J581 M1 M123 M131 M280
M312 M321 M331 M340 M342 M372 M391 M413 M431 M510 M521 M531 M540 M782
M903 M904 P411 P420; R06840-M; 1704-X 1724-X 1711-X 1714-X 8929-0
1327-U 0502-U

- [09] G010 G012 G100 J0 J011 J1 J171 J5 J581 M1 M121 M131 M280 M312
M321 M331 M340 M342 M372 M391 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782 M903
M904 P411 P420; R03908-M; 1704-X 1724-X 1711-X 1714-X 8929-0 1327-U
0502-U

- [11] J0 J012 J2 J272 M210 M212 M272 M282 M312 M314 M321 M332 M342 M382
M391 M416 M431 M620 M782 M903 M904; R04046-M R04447-M; 1704-X 1724-X
1714-X 8929-0 1327-U 0502-U

ALSO SEE THE

- [12] F012 F013 F014 F015 F016 F017 F113 F123 H401 H402 H403 H404 H405
H421 H422 H423 H424 H481 H482 H483 H5 H521 H8 J0 J011 J012 J013 J014
J2 J221 J222 J271 J272 J273 K0 L8 L814 L818 L822 L831 M1 M126 M141
M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226
M231 M262 M281 M282 M283 M311 M323 M342 M373 M393 M413 M431 M510 M522
M530 M540 M782 M903 M904; 8946-23901-M; 1704-X 1724-X 1711-X 1714-X
8929-0 1327-U 0502-U

M6 - [13] M903 P411 P420 Q503 R210 R263; 1704-X 1724-X 1711-X 1714-X 8929-0
1327-U 0502-U

PA - (POKK) POLA CHEM IND INC

- (TAIY-N) TAIYO YAKUHI KOGYO KK

PN - JP1250313 A 19891005 DW198946 005pp

- JP2618256B2 B2 19970611 DW199728 A61K9/06 008pp

PR - JP19880080019 19880331

XA - C1989-149059

XIC - A61K-009/06 ; A61K-047/00 ; A61K-047/10 ; A61K-047/14

AB - J01250313 External prepn. for analgesic antiinflammatory, contg. (1)
medicinal component of non-steroid analgesic antiinflammatory, and (2)
base of hydrophilic polymer, sucrose fatty acid ester, polybasic
alcohol, dicarboxylic acid ester, pH controller and water.

- Pref. the non-steroid analgesic antiinflammatory is indomethacin,
ketoprofen, or sprofen (2-(4-(2-thienylcarbonyl)phenyl) propionic
acid). Hydrophilic polymer is carboxyvinyl polymer e.g. Carbopol
(RTM) 934. Polybasic alcohol is propylene or 1,3-butyleneglycol.
Dicarboxylic acid ester is diethylsuccinate or zipate. PH controller
is sodium hydrochloride, potassium hydrochloride arginine, triethanol
or diisopropanomine. Prepn. contains 0.1-5 wt.% of non-steroid
analgesic antiinflammatory; 0.1-2 wt.% of hydrophilic polymer; 0.5-8
wt.% of sucrose fatty acid ester; 1-10 wt.% of polybasic alcohol; 5-20
wt.% of dicarboxylic acid ester; 0.05-3 wt.% of pH controller and
65-85 wt.% of water.

- USE/ADVANTAGE - For improvement of bioavailability of non-steroid.

- (Dwg.0/0)

CN - R02044-M R00076-M R00137-M R00831-M R01706-M R01678-M R01661-M
R00743-M R00921-M R06840-M R03908-M R04046-M R04447-M 8946-23901-M

DRL - 1704-X 1724-X 1711-X 1714-X 8929-0 1327-U 0502-U

IW - ANALGESIC ANTIINFLAMMATORY EXTERNAL PREPARATION CONTAIN NON STEROID
ANALGESIC ANTI INFLAMMATION BASE HYDROPHILIC POLYMER SUCROSE FATTY
ACID ESTER

IKW - ANALGESIC ANTIINFLAMMATORY EXTERNAL PREPARATION CONTAIN NON STEROID
ANALGESIC ANTI INFLAMMATION BASE HYDROPHILIC POLYMER SUCROSE FATTY
ACID ESTER

NC - 001

OPD - 1988-03-31

ORD - 1989-10-05

PAW - (POKK) POLA CHEM IND INC

- (TAIY-N) TAIYO YAKUHI KOGYO KK

TI - Analgesic antiinflammatory external prepn. - contg. non-steroid
analgesic anti-inflammatory, and base of hydrophilic polymer, sucrose
fatty acid ester, etc.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)
(01/25/11) 11/17/11 11/17/11 11/17/11

⑫ 公開特許公報(A)

平1-250313

⑤ Int. Cl.⁴A 61 K 9/06
47/00

識別記号

3 1 0
3 2 4
3 3 0

庁内整理番号

H-7417-4C
G-7417-4C
H-7417-4C
E-7417-4C

⑬ 公開 平成1年(1989)10月5日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全8頁)

⑭ 発明の名称 消炎鎮痛外用剤

⑮ 特 願 昭63-80019

⑯ 出 願 昭63(1988)3月31日

特許法第30条第1項適用 昭和63年3月10日社団法人日本薬学会発行の「日本薬学会第108年会講演要旨集」において発表

⑰ 発 明 者 三 上 幸 男 神奈川県横浜市港北区太尾町991 ポーラアパートC-101
 ⑰ 発 明 者 山 本 毅 神奈川県横浜市港南区野庭町709-1 ハイッ正美A102
 ⑰ 発 明 者 小 松 秀 雄 神奈川県厚木市毛利台3-13-7
 ⑰ 発 明 者 森 本 敏 博 千葉県市川市菅野6-5-17
 ⑰ 出 願 人 ポーラ化成工業株式会 静岡県静岡市弥生町648番地
 社
 ⑰ 出 願 人 大洋薬品工業株式会社 愛知県名古屋市東区葵3丁目24番2号
 ⑰ 代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

消炎鎮痛外用剤

かつ薬効成分の安定性、外用剤の物理的安定性、安全性及び使用性に優れた消炎鎮痛外用剤に関するものである。

2. 特許請求の範囲

(従来技術)

1. 薬効成分としての非ステロイド系消炎鎮痛薬物、並びに基剤成分としての親水性ポリマー、シヨ糖脂肪酸エステル、多価アルコール、ジカルボン酸エステル、pH調節剤および水を含有することを特徴とする消炎鎮痛外用剤。

現在市販されている非ステロイド系消炎鎮痛外用剤には、ゲル軟膏剤、溶液剤、クリーム剤などがある。その中でもゲル軟膏剤は特に経皮吸収性が優れていることから、インドメタシン、ケトプロフェン、フルビナク、ピロキシカムなどの薬効成分を含有する外用剤として広く使用されている。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は消炎鎮痛外用剤に関し、更に詳細には外用剤中に含まれる薬効成分としての非ステロイド系消炎鎮痛薬物の経皮吸収性を促進させ、バイオアベラビリティを向上させ、

一方、非ステロイド系消炎鎮痛薬物の経皮吸収性を高める研究も行なわれており、経皮吸収促進剤として例えば1-ドデシルアミン、クロヘプタン-2-オンなどが知られている。

(発明が解決しようとする課題)

しかしながら、ゲル軟膏剤は、薬効成分である非ステロイド系消炎鎮痛薬物の溶解性、安定性、経皮吸収性の向上を目的として多量の低級アルコール(エタノール、イソプロパノールなど)及び多価アルコール(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400など)を必須成分として含有しているため、皮膚に対する刺激性があるという安全性面から問題がある。またゲル軟膏剤を皮膚に塗布したとき、通常の使用では塗布面を密封するという手段はとらないため、基剤中の低級アルコールは直ちに揮散し、薬効成分の結晶が析出し、その結果薬効成分の経皮吸収性が妨げられるという

とは言えず、未だ実用化に至っていないのが現状である。

(課題を解決するための手段)

かかる実状において本発明者らは上記問題点を解決すべく種々検討した結果、非ステロイド系消炎鎮痛薬物にある特定の基剤成分を配合すれば経皮吸収性だけでなく安定性、安全性にも優れた外用剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、薬効成分としての非ステロイド系消炎鎮痛薬物、並びに基剤成分としての親水性ポリマー、シヨ糖脂肪酸エステル、多価アルコール、ジカルボン酸エステル、pH調節剤および水を含むことを特徴とする消炎鎮痛外用剤を提供するものであ

問題もある。

これらの問題を解決するため剤型を非イオン性界面活性剤を用いて油相と水相を乳化させたクリーム剤とすることが例えば、特開昭60-209515号、同62-298526号等にて開示されている。しかし、これらの技術は薬効成分がケトプロフェンに限定され、また経皮吸収性、薬効成分の安定性に問題がある。

また、スプロフェンの外用剤に関しては、特開昭57-203011号に開示があるものの、経皮吸収性において満足できるものではない。ところで、経皮吸収促進剤の配合によつて薬効成分の経皮吸収性向上の手段に関しては、経皮吸収促進剤の皮膚に対する安全性面及び経皮吸収促進効果等において満足できるもの

る。

本発明外用剤に配合しうる非ステロイド系消炎鎮痛薬物としては、消炎鎮痛作用を有するものであれば特に制限されないが、例えばインドメタシン、ケトプロフェン、フルビナク、ピロキシカム、スプロフェンなどが挙げられ、就中スプロフェン(化学名:2-(4-(2-チエニルカルボニル)フェニル)プロピオン酸)が特に好ましい。

親水性ポリマーとしては、例えばカルボキシビニルポリマーが挙げられる。これらのカルボキシビニルポリマーは、例えばグツドリツ社製のカーボポール934、カーボポール940、カーボポール941;和光純薬社製のハイビス和光104、ハイビス和光105

などとして容易に入手し得る。

シヨ糖脂肪酸エステルとしては、シヨ糖長鎖脂肪酸が好ましい。かかるシヨ糖脂肪酸エステルには、結合脂肪酸の数からモノ、ジ、トリエステルが存在するが、特にモノ、ジエステルの割合が多いもの、すなわちHLBが10以上のものが好ましい。HLBが10未満のシヨ糖脂肪酸エステルは、外用剤の乳化性、物理的安定性を低下させ、好ましくない。

多価アルコールは、薬効成分の溶解性補助、乳化性補助、経皮吸収性補助を目的として配合されるものであり、例えばプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコールなどのグリコール類が使用される。ポリエチレングリコールの平均分

リエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等の有機塩基が用いられる。

本発明の外用剤には上記成分が次の量配合されるのが好ましい。すなわち、非ステロイド系消炎鎮痛薬物はその成分によつて異なるが、一般に0.1～5重量%（以下、単に%で示す）配合するのが好ましい。親水性ポリマーは0.1～2%、特に0.3～1%が好ましい。シヨ糖脂肪酸エステルは0.5～8%、特に1～4%が好ましい。多価アルコールは1～10%、特に2～8%が好ましい。ジカルボン酸エステルは5～20%、特に5～10%が好ましい。pH調節剤は0.05～3%、特に0.1～0.5%が好ましい。水は65～85%が好ましい。

子量は300～400程度のものが好ましい。

ジカルボン酸エステルは、薬効成分の溶解性、経皮吸収性を向上させるために配合されるものであり、常温で液状のものを使用するのが好ましい。具体的には、ジエチルサクシネート、ジエチルアジペート、ジイソプロピルアジペート、ジエチルセバゲートなどが挙げられる。

pH調節剤は、外用剤全体のpHを、外用剤からの薬効成分の放出、経皮吸収に適したものとするために配合されるものであり、具体的には外用剤のpHを4～7、特に4.3～6.0にすることができるものが使用されるのが好ましい。例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、アルギニン、ト

また本発明外用剤には、前記必須成分に加えて必要に応じて防腐剤、保存剤、香料などを適宜配合することができる。

本発明の外用剤は例えば次の如くして製造される。

- ① シヨ糖脂肪酸エステルを多価アルコールで加熱溶解し、ジカルボン酸エステルと薬効成分を加え加熱溶解し、油相とする。
- ② 別に親水性ポリマーを水で溶解し、pH調節剤でpHを調節し、水相とする。
- ③ 水相を攪拌しながら油相を徐々に加え、乳化混合させることにより本発明の外用剤を得ることができる。

〔実施例〕

次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明す

る。

実施例 1

組成：

相	配合成分	配合重量(g)
油相	シヨ糖脂肪酸エステル(HLB \div 13) [*]	4
	ポリエチレングリコール(PEG-300)	8
	ジエチルセバケート	8
	スプロフェン	1
	ブチルパラベン	0.2
水相	カーボポール940	0.6
	精製水	77.0
	10%ジイソプロパノールアミン	1.4

*：リョートーシュガーエステルS-1170
(三愛化成食品)

相	配合成分	配合重量(g)
油相	シヨ糖脂肪酸エステル(HLB \div 15) [*]	2
	プロピレングリコール	5
	ジイソプロピルアジペート	10
	スプロフェン	1
	ブチルパラベン	0.2
水相	カーボポール940	0.4
	精製水	80.4
	10%ジイソプロパノールアミン	1.0

*：リョートーシュガーエステルP-1670(三愛化成食品)

製法：

実施例 1 に準じて行う。

比較例 1

市販のゲル軟膏剤の分析結果に基づき、薬

製法：

シヨ糖脂肪酸エステル 4 g にポリエチレングリコール(PEG-300) 8 g を加え加熱溶解し、更にジエチルセバケート 8 g、スプロフェン 1 g、ブチルパラベン 0.2 g を加えて加熱溶解し油相とする。

次いで、カーボポール 940 0.6 g を精製水 77.0 g に溶解し、10%ジイソプロパノールアミン 1.4 g で pH 調節をし、水相とする。水相を攪拌しながら油相を徐々に加え本発明外用剤を得た。

実施例 2

組成：

効成分としてスプロフェンを用い、他の成分は市販ゲル軟膏剤と同じになるように調製した。

① スプロフェン 1 g をイソプロピルアルコール 35 g、ジイソプロピルアジペート 4 g で溶解する。

② 次いでカーボポール 940 1.2 g を精製水 45.8 g で溶解し、プロピレングリコール 5 g、PEG-300 5 g を均一に混合する。

①を②に攪拌しながら徐々に加え10%ジイソプロパノールアミン 3 g で pH を調節し、ゲル軟膏剤を得た。

比較例 2

実施例 2 においてシヨ糖脂肪酸エステルを

ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエートに代える以外は、実施例2と同様にして外用剤を得た。

比較例3

実施例2においてシヨ糖脂肪酸エステルをポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油に代える以外は、実施例2と同様にして外用剤を得た。

試験例1

経皮吸収性に関する試験

<拡散セル試験法>

除毛した摘出モルモット背部皮膚膜又はシリコーン膜を用い、Slack Typeの拡散セルに装置し、ドナー側に薬効成分を含有した外用剤(検体)を塗布し、レセプター側にはpH

=7.4のリン酸バッファー水溶液を用い37℃で恒温状態でレセプター側より一定量をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィーで薬効成分を定量し経皮吸収量とした。

試験に用いた装置を第1図および第2図に示す。第1図はドナー側が密栓されており、通常の拡散セルである。これに対し第2図はドナー側が開放系となつている。通常外用剤は皮膚に適用された後、その皮膚面は密封されない。従つて、第1図の装置よりも第2図の装置のほうが実際の使用状態を反映するものであるといえる。

<結果>

- (1) 実施例1の外用剤と比較例1の外用剤とを比較した結果を第3図～第6図に示す。

第3図と第4図は、第1図の密封系装置を用いた場合の結果を示す。第5図と第6図は、第2図の開放系装置を用いた場合の結果を示す。

その結果、比較例1の外用剤は密封系では高い経皮吸収性を示したが、開放系ではその経皮吸収性が大きく低下した。これに対し、実施例1の外用剤は密封系では比較例1よりも経皮吸収性が劣るものの、実際の使用状態を反映する開放系において優れた経皮吸収性を示した。

- (2) 実施例2の外用剤と比較例2および3の外用剤とを第2図の開放系装置を用いて比較した結果を第7図に示す。

その結果、比較例2または3の外用剤に比

べて、実施例2の外用剤は極めて優れた経皮吸収性を示した。

試験例2

安定性試験

実施例1の外用剤30gを、ガラス瓶に充填し、所定の温度に保存し、薬効成分の残存量、外観およびpHを経時的に測定した。その結果、第1表に示す如く本発明外用剤は安定性に優れたものであつた。

以下余白

第2張

実地例		配合成分 (%)	3	4	5	6	7	8
油 相	シヨ糖脂肪酸エステル(HLB=15)*	2	2	2	2	2	2	2
	プロピレングリコール	2	10	15	5	5	5	5
	ジイソプロピルアジレート	10	10	10	5	15	15	20
	スプロフェン	1	1	1	1	1	1	1
	アチル ¹⁸ ラベン	Q2	Q2	Q2	Q2	Q2	Q2	Q2
水 相	カーボ ² -N940	Q4	Q4	Q4	Q4	Q4	Q4	Q4
	精製水	834	754	704	854	754	754	704
	10%ジイソプロパノール ¹⁹ アミン	10	10	10	10	10	10	10
抽出量 (%)		633	624	476	739	850	850	908
〔24時間シリコンゴム膜〕		±129	±19	±19	±59	±33	±36	±36

★：リヨートーシュガーエステルP-1670（三変化成食品）

第2張

	保存期間		保存期間	
	1ヶ月	995	3ヶ月	6ヶ月
ス	5℃		97.6	98.4
ア	室温	99.6	99.5	99.3
ロ	40℃	100.3	100.1	99.8
エ	5℃	変化なし	変化なし	変化なし
ン	室温	"	"	"
	40℃	"	"	"
外 観	5℃	47.0	47.0	47.0
	室温	47.0	47.0	47.0
	40℃	47.0	47.0	46.0
pH				

試驗例 3

皮膚刺激に関する試験

48名の健康男子の背部皮膚に対するパッチテストを実施例2の外用剤からスプロフェンのみを除去した基剤成分に関して、48時間クローズドパッチをした結果、皮膚反応は全く認められなかつた。

従つて、本発明外用剤は安全性の高いものである。

实施例 3 ~ 8

実施例 1 と同様にして、第 2 表に示す外用剤を得た。なお、第 2 表には試験例 1 と同様にして、第 2 図の開放系装置を用いて行つた拡散試験結果も併せて示した。

〔發明の效果〕

本発明の消炎鎮痛外用剤は、薬効成分としての非ステロイド系消炎鎮痛薬物の経皮吸収性を促進させ、バイオアベラビリティーを向上させ、かつ薬効成分の安定性、外用剤の物理的安定性、安全性及び使用性に優れたものである。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図は試験例 1 の経皮吸収性試験に使用した密封系拡散セル装置の概略図であり、第 2 図は同様の開放系拡散セル装置の概略図である。

第3図（モルモット皮膚膜使用）および第4図（シリコンゴム膜使用）は、第1図の装置を用いて実施例1の外用剤について経皮

吸収性試験を行つた場合の拡散量と時間との関係を示す図面である。

第5図（モルモット皮膚膜使用）および第6図（シリコーンゴム膜使用）は、第2図の装置を用いて実施例1の外用剤について経皮吸収性試験を行つた場合の拡散量と時間との関係を示す図面である。

第7図は第2図の装置を用いて実施例2の外用剤について経皮吸収性試験を行つた場合の拡散量と時間との関係を示す図面である。

以上

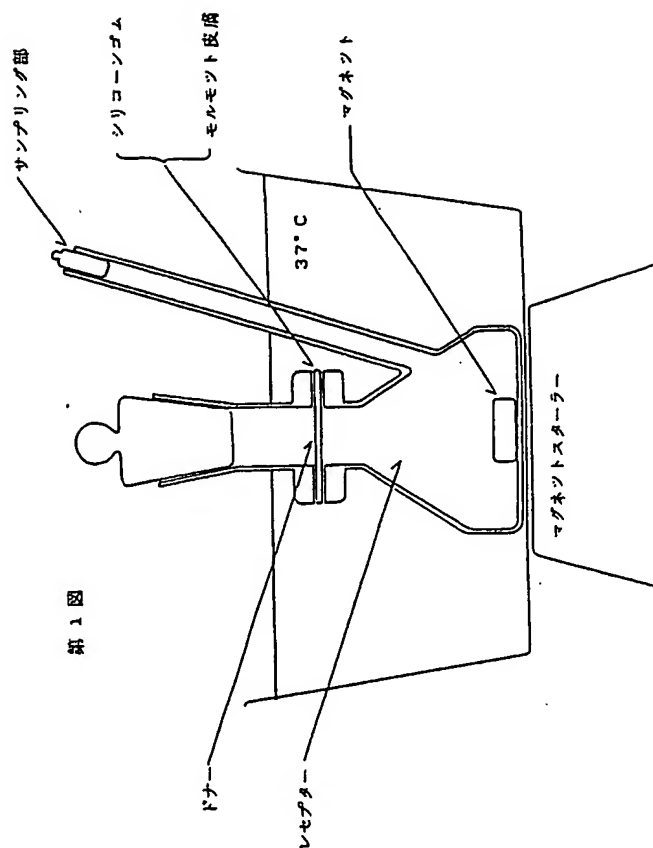
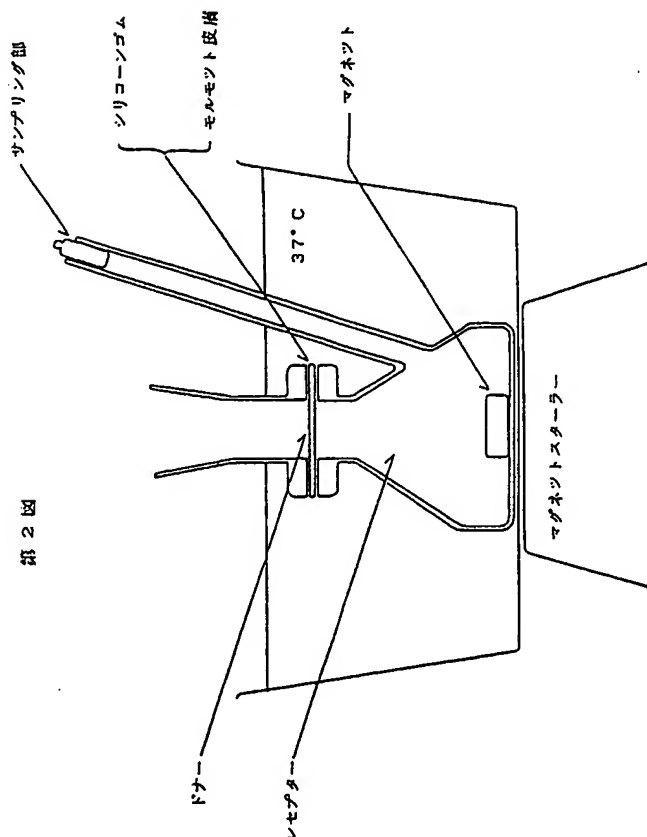
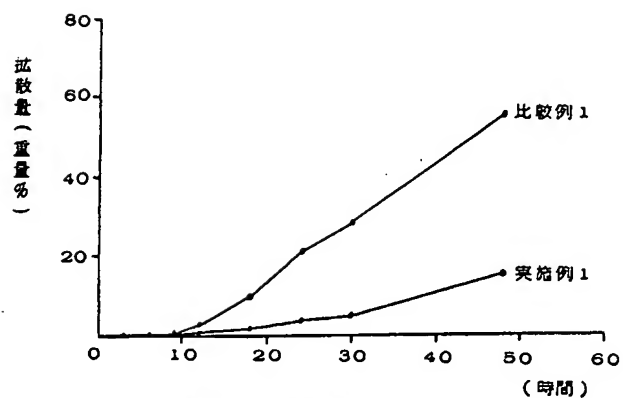


図1



第2図

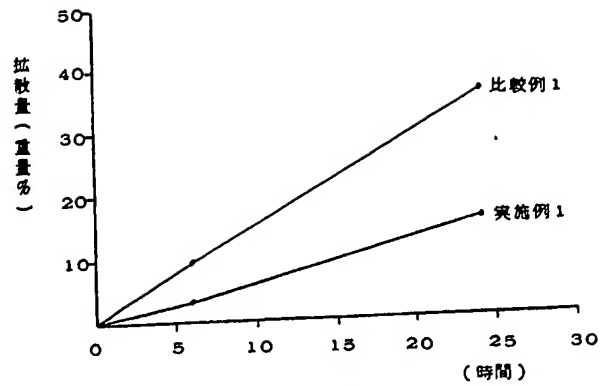
第3図



モルモット皮膚膜使用

装置：第1図

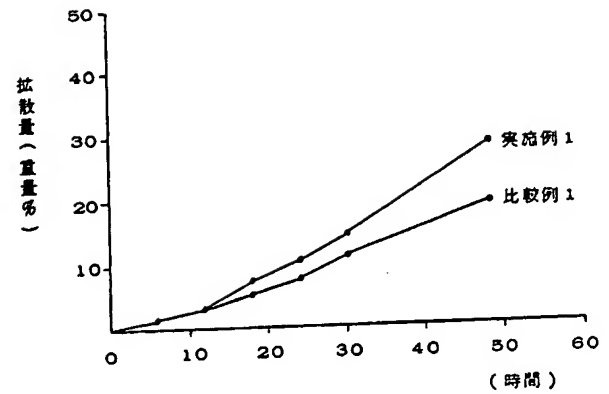
第4図



シリコーンゴム膜使用

装置：第1図

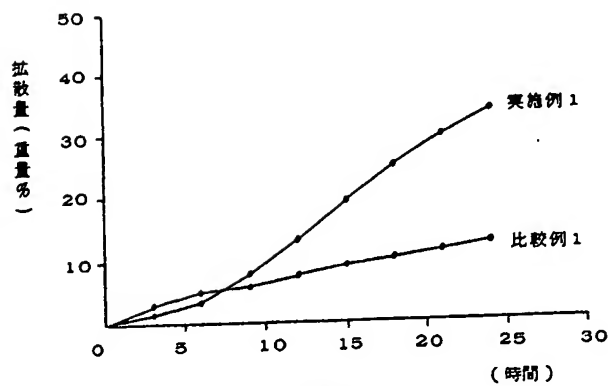
第5図



メチルメタクリレート皮膚膜使用

装置：第2図

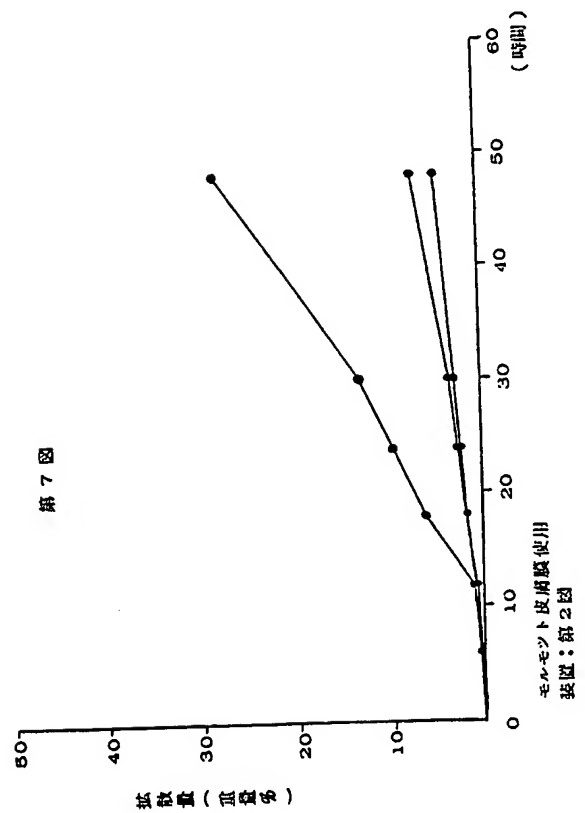
第6図



シリコーンゴム膜使用

装置：第2図

第7図



メチルメタクリレート皮膚膜使用

装置：第2図